



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 juin 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Inscription - Examen - TRUQAP 160 et 200 mg (cancer du sein (HER2-négatif))
(capivasertib) (CT-21044)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à TRUQAP, avec notre cheffe de projet. Il n'y a pas d'association de patients et les rapporteurs sont Audrey et Sylvie.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous étudiez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité TRUQAP à base de capivasertib dans l'indication : TRUQAP est indiqué en association avec le fulvestrant dans le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique positif pour les récepteurs à œstrogènes HER2-, présentant une ou plusieurs altérations PIK3CA, AKT1 ou PTEN, à la suite d'une récidive ou d'une progression pendant ou après une hormonothérapie.

Le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d'ISP. Pour rappel, ce produit a déjà fait l'objet d'un refus d'accès précoce pré-AMM en mai 2024 sur trois des quatre critères réglementaires.

Le traitement d'un cancer du sein RH+ HER2- repose sur l'administration en première ligne d'une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6. La deuxième ligne n'est pas consensuelle, le docteur Bellesoeur reviendra en détail dessus.

L'évaluation repose sur une étude de phase III CAPITello-291, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, comparant le capivasertib associé au fulvestrant par rapport au fulvestrant seul. Les patients inclus dans cette étude avaient pour environ 40 % les altérations de la population sollicitée par cette demande. Les femmes étaient pré-ménopausées ou péri-ménopausées dans 20 % des cas et pour le reste, la majorité, ménopausées. Les métastases viscérales étaient retrouvées chez 70 % des patientes. Les patientes avaient reçu un inhibiteur de CDK-4/6 pour 70 % et pour 30 %, n'en avaient pas reçu. Elles étaient majoritairement en première ligne pour 62 % mais il y avait des patientes en deuxième, troisième ligne, tandis que 12 % n'avaient reçu aucun traitement préalable. La majorité avait également reçu une seule ligne d'hormonothérapie antérieure et moins de 20 % de patientes avaient reçu une chimiothérapie antérieure.

En ce qui concerne les résultats, au *cut-off* de l'analyse principale de la survie sans progression, cette étude avait montré un gain dans la population totale et dans la population avec altération, qui, je le rappelle, est la population sollicitée avec respectivement des HR de 0,60 et de 0,50 et une différence de médiane de trois, quatre mois, selon la population étudiée. Au deuxième *cut-off*, l'analyse intermédiaire de la survie globale s'est avérée non significative et, de ce fait, il y a eu interruption de la hiérarchie sur les critères suivants. L'étude est toujours en cours avec une analyse finale de la survie globale prévue a priori fin 2025.

Concernant le profil de tolérance, il était marqué par un surcroît de toxicité avec l'ajout du capivasertib. On observe plus du double d'effets indésirables de grade supérieur ou égal à 3 et d'effets indésirables graves dans le groupe traitement. Les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement sont aussi bien plus fréquents dans le groupe traitement. Six patientes sont décédées en raison d'effets indésirables dans le groupe traitement versus une seule dans le groupe placebo. Sur les six décès, deux ont été considérés comme reliés au traitement par

l'investigateur. Enfin, les effets indésirables d'intérêts particuliers sont diarrhée, hyperglycémie, rash et allongement de l'intervalle QT.

Vous avez ici les représentations de Kaplan-Meier de la survie sans progression qui a rapporté des résultats significatifs pour la population totale à gauche de votre écran et pour la population altérée à droite, Sylvie reviendra dessus. Vous avez également la représentation de Kaplan-Meier sur la survie globale qui a rapporté des résultats non significatifs pour la population altérée avec absence de données robustes et interruption de la hiérarchie pour la population totale.

À titre informatif, les résultats de l'analyse en sous-groupe étaient globalement cohérents avec l'analyse principale, cependant les bornes supérieures de l'intervalle de confiance du *HR* selon le statut de la ménopause et la région qui étaient supérieures à 1.

Au final, l'étude a inclus une population hétérogène en termes d'histoire de la maladie, de statut ménopausique, d'antécédent de traitement et de nombre de lignes reçues antérieurement. En particulier, les patientes ont pu recevoir pour 70 % des inhibiteurs de CDK-4/6, mais un tiers n'en ont pas reçu, alors qu'aujourd'hui, le traitement d'une première ligne repose sur une association avec des inhibiteurs de CDK-4/6, puisqu'il y a eu un gain en survie globale et que ces produits étaient disponibles à la date de début de l'étude en 2020.

Ensuite, le comparateur est discutable. Il y a d'autres traitements disponibles, comme notamment l'association everolimus exemestane ou la chimiothérapie. Le sous-groupe d'intérêts a été défini après la randomisation, en février 2022 et après la fin des inclusions des patientes en octobre 2021. Il y a donc un possible déséquilibre entre les groupes traités. Ensuite, la pertinence clinique de la taille d'effet est modeste : 3 ou 4 mois sans impact démontré sur la survie globale. Enfin, il y a un surcroît de toxicité et une absence de conclusion formelle sur la qualité de vie.

Dans le cadre de l'instruction de ce dossier, nous avons sollicité l'expertise du Professeur Chevret et du Docteur Bellesoeur, et nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients. Docteur Bellesoeur, je vous laisse la parole.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- OK. Je vais essayer d'apporter des points complémentaires. D'abord sur la population, je ne reviens pas trop sur le cancer du sein. On a déjà dit dans des séances précédentes le premier cancer en termes de mortalité chez la femme. Là, on est dans un contexte métastatique, c'est-à-dire dans une prise en charge chronique palliative où l'objectif est d'augmenter la survie globale en essayant de dégrader le moins possible la qualité de vie.

Ici, on évalue un traitement dans le cadre des cancers hormonodépendants. On avait eu l'occasion de dire que le principal changement récemment, c'était l'accès aux inhibiteurs de CDK-4/6 en première ligne qui sont devenus le traitement de référence. Depuis ces traitements, on a eu une amélioration de la survie globale qui est autour de 60 mois, mais cela veut dire à peu près cinq ans. Cela reste une durée pas très longue quand on est atteint d'une rechute.

Là, on s'intéresse à des formes particulières puisque l'indication est demandée en présence d'une mutation de la voie PI3K/AKT/PTEN, d'une altération sur cette voie. On considère que c'est 40 % des cancers hormonodépendants. Si on regarde l'impact pronostic, à quoi c'est associé, cela a plutôt l'air d'être un facteur péjoratif et d'être associé plutôt à une moindre chimiosensibilité et à une moindre survie globale. On a dit survie globale de 60 mois. Cela reste un besoin partiellement non couvert, puisqu'au-delà des inhibiteurs de CDK-4/6, on a besoin d'autres traitements.

On sait que cette anomalie est à peu près 40 %, et vous avez vu dans ce qui a été présenté que c'est ce qu'ils ont retrouvé dans la population. Finalement, c'est assez logique.

Ces altérations de la voie PI3K/AKT/PTEN sont impliquées d'une part dans les mécanismes de la cancérogenèse, la survie cellulaire, la résistance au traitement, la résistance à l'apoptose, etc. D'autre part, cela intervient dans des voies de régulation du métabolisme, notamment glucidolipidique, et ça explique la tolérance.

La principale difficulté, c'est qu'en première ligne, c'est clair, ce qu'on donne comme traitement d'un cancer du sein hormonodépendant RH+, c'est les inhibiteurs de CDK-4/6, en association à l'hormonothérapie, et ça, toutes les recommandations le disent.

En deuxième ligne, c'est beaucoup moins clair. Globalement, les recommandations restent plutôt sur le message que l'on continue avec un traitement d'hormonothérapie. Tout le monde n'est pas complètement d'accord avec ça, parce que les deuxième lignes d'hormonothérapie sont parfois un peu critiquées parce que considérées soit pas très efficaces, soit associées à des toxicités. En pratique, il y a tout de même des patientes qui reçoivent de la chimiothérapie dans cette indication.

Dans la partie du bas du diagramme, et c'est ce que j'ai mis dans les comparateurs cliniquement pertinents, pour celles qui ont une mutation BRCA, mais c'est moins de 5 % de la population, on peut avoir accès à une thérapie ciblée. C'est vraiment une toute petite part qui est sans doute différente des autres. Je ne pense pas que ce soit directement comparable. Si on prend par l'autre côté, pour celles qui ont une mutation ESR1, il y a l'elacestrant qui a été évalué en 2024, il me semble. C'était une monothérapie qui a été comparée au fulvestrant. En présence d'une altération de la voie AKT, il y a la question du capivasertib. Avant, vous voyez la proposition de l'alpelisib, mais on n'y a pas accès en France.

Après, quand il n'y a pas de mutation, ce qu'on propose, c'est soit une hormonothérapie simple, soit associée à de l'everolimus. Quand on reprend les données de la cohorte ESME, qui est une grande cohorte de femmes atteintes de cancer métastatique, cette bithérapie avec l'everolimus, c'est un quart des patientes qui le reçoit. Cela me paraîtrait être la ligne logique, mais finalement, quand on regarde les proportions, c'est loin d'être systématiquement appliqué. C'est donc un paysage un peu varié. Je vous ai remis la petite phrase des recommandations ABC pour dire que la séquence optimale des traitements n'est pas définie et qu'on ne sait pas très bien dire chez qui il faut effectivement épuiser les lignes d'hormonothérapie à notre disposition, et chez qui il faudrait peut-être passer plus vite à la chimiothérapie. Des essais de stratégie ont été faits, mais ils sont pareils antérieurs aux inhibiteurs de CDK-4/6. C'est difficile de dire ce qu'ils valent maintenant.

J'en profite pour dire que c'est un peu une réponse au commentaire qui a été fait sur la population hétérogène. C'est vrai que la population est hétérogène, mais on est dans un paysage, une ligne de traitement où, de toute façon, les pratiques sont hétérogènes. Après, ce qui avait été cité dans la population hétérogène, c'est le fait d'être ménopausée ou non. Globalement, les patientes non ménopausées et les hommes, de façon générale, on considère qu'on leur ajoute un agoniste de la LHRH qui induit la situation de ménopause. Ça fait que tout le monde est dans une situation de ménopause et on traite tout le monde de la même façon. On a vu le même genre de discussion sur les inhibiteurs de CDK-4/6.

La fréquence des mutations retombe à peu près sur ce qui est attendu. Les 70 % d'inhibiteurs de CDK-4/6, ils s'étaient fixé d'en avoir au moins 50 %, ils voulaient au moins une partie de leur population qui a été exposée. Globalement, ça dépendait de l'accès dans les pays. C'est accessible chez nous, mais visiblement, il y avait des pays où ce n'était pas le cas. Si on se compare par rapport aux autres traitements que j'ai mis là, c'est le seul médicament qui arrive avec des données qui sont bien post-CDK-4/6, puisque tous les autres sont utilisés dans cette population, mais sur des données qui étaient antérieures. On a assez peu de données pour dire ce qu'ils valent maintenant en deuxième ligne après inhibiteur de CDK-4/6.

Je vous ai remis une idée des médianes de survie sans progression. On a dit que c'est environ 7,3 mois dans le bras expérimental pour la population qui nous intéresse, versus 3,1 mois dans la population standard. Sous hormonothérapie seule, on retombe souvent à peu près sur ces valeurs, et quand on prend un traitement combiné on arrive sur des survies sans progression qui sont pareils de l'ordre de six à sept mois.

Si on regarde pour l'everolimus, je vous ai mis les données de l'essai, mais c'est avant les inhibiteurs de CDK-4/6. Tout ce qu'on a pour savoir maintenant, c'est une phase II post-CDK qui est observationnelle, où l'on retrouve une survie sans progression qui est de l'ordre de sept mois. L'everolimus a un SMR modéré, ASMR V.

L'elacestrant est peut-être celui qui a été évalué en dernier en présence d'une mutation ESR1, c'était 3,8 mois, versus 2 mois dans le bras standard de monothérapie. Si on regarde le bras de référence monothérapie, on est tout de même sur des survies sans progression qui sont plutôt courtes, ce qui n'est pas complètement étonnant quand ils sortent d'une bithérapie sur la ligne d'avant. Pareil, c'est SMR modéré, ASMR V pour l'elacestrant.

Je vous ai dit dans certains cas, en particulier si la maladie est plus agressive ou qu'il y a une contre-indication à donner une thérapie ciblée, on va plutôt passer vers des traitements de type chimiothérapie, c'est ceux du bas de la liste. Là, vous voyez que vous avez des survies sans progression pour la capecitabine qui sont de huit à neuf mois. Et dans l'essai du trastuzumab deruxtecan, on est plutôt autour de treize mois et lui n'a pas encore été évalué dans cette position.

Je vous ai parlé de la population. Je laisserai Sylvie parler de la méthodologie. Pour moi, la principale critique, c'est effectivement le bras de référence. Parce qu'on va proposer tout de même la monothérapie théoriquement plutôt aux patientes qui ont une maladie soit plus indolente, soit avec moins de facteurs de gravité, soit moins en forme. Chez ceux qui ont une maladie plus agressive ou qui sont plus jeunes et qui sont en forme, on va aller théoriquement

plutôt vers la bithérapie. Là, ce n'est pas hyper logique de comparer un bras avec une bithérapie versus un bras avec une monothérapie, alors qu'en théorie, on ne ciblerait pas les mêmes populations avec ces traitements. J'aurais préféré personnellement au moins un bras qui soit monothérapie au choix de l'investigateur, qui serait peut-être plus proche de ce qui se fait dans la vraie vie en essayant d'encourager à la bithérapie. C'est pour le principal point faible.

Après il y a l'histoire de la modification du critère de jugement principal en cours d'études et après la fin des inclusions. Néanmoins, il y a toujours eu les analyses prévues sur la population totale et la population altérée et l'ordre des analyses qui a changé.

Dernier point sur la méthodologie, c'est qu'ils n'ont pas stratifié sur la présence des altérations PI-3K. Cela aurait été logique aussi, puisque ça a potentiellement un impact pronostique. On aurait aimé que ce soit réparti pareil dans les deux bras. On vous a déjà montré les critères d'efficacité, je ne reviens pas dessus. C'est un effet qui est positif en survie sans progression, mais la survie globale est non significative. Je dirais juste que sept mois versus trois mois, c'est un doublement de la survie sans progression. C'est plus court, bien sûr, que ce qu'on observe en première ligne, on est à 24 mois, mais en deuxième ligne, on est dans la moyenne de ce qui est attendu, quels que soient les traitements qu'on considère. Encore une fois, on part plutôt de trois mois avec la monothérapie d'hormonaux.

Par contre, un des points faibles, c'est sûr, c'est la tolérance. Il y a eu 31 % de diminution de doses, 14 % d'arrêt. En gros, deux fois plus. On double la survie globale, mais on double aussi les effets indésirables, y compris les effets indésirables de grade 3-4. Six décès, dont deux qui sont considérés liés au traitement, une acidocétose diabétique qui s'est compliquée de sepsis, un abcès hépatique. J'ai noté aussi qu'il y avait tout de même un syndrome coronarien aigu, personnellement, je me demande si ce n'est pas une conséquence. Ce qui est le plus fréquent, c'est les diarrhées, les rashs, les nausées et les hyperglycémies. La plupart des arrêts, c'est à cause des rashs, 12 % de grade 3, 10 % de grade 3 pour les diarrhées, seulement 2 % d'hyperglycémies de grade 3.

Globalement, c'est sûr que quand on ajoute un deuxième médicament, cela entraîne des effets indésirables. J'ai essayé de vous remettre en bas la comparaison par rapport aux autres médicaments qui ciblent la même voie. Si on se dit que celui auquel on a accès c'est l'everolimus, globalement, on est à peu près pareil en termes d'hyperglycémies. Par contre, cela entraîne deux fois plus de diarrhées. Pour les diarrhées, on se rapproche de ce que l'on observe avec l'abemaciclib. Il faut tout de même avoir en tête que, quel que soit le traitement que l'on propose en dehors de la monothérapie, qui est effectivement un traitement bien toléré, mais relativement peu efficace, trois mois de survie sans progression, il y a des effets indésirables. Ce n'est pas le même profil et c'est sans doute cela qui va aider à choisir, mais il y a des effets indésirables.

Par contre, il joue plus spécifiquement sur les anomalies de la glycémie et sur des paramètres métaboliques qu'on est sans doute moins habitué à prendre en charge, d'où, j'imagine, les complications de type acidocétose.

Je vous ai remis la synthèse de ce que j'ai dit. La méthodologie : le bras de référence est effectivement un comparateur faible. L'efficacité : un doublement de la survie sans progression dans une population qui a plutôt des facteurs de gravité, beaucoup de métastases viscérales, c'est cliniquement significatif. La tolérance : c'est un point faible, mais encore une fois, les autres traitements aussi ont des effets indésirables.

À noter tout de même que les patients diabétiques étaient exclus de l'essai, je ne l'ai pas rectifié, mais ils ne sont pas exclus de l'AMM. Progressivement, d'un essai à l'autre, ils ont (inadmissible 0.11.19). Il me semble qu'ils incluent les patients diabétiques. Dans les critères d'exclusion, il y avait les patients diabétiques, alors que de fait dans l'AMM, il n'y a pas de restriction là-dessus. Eux vont être inclus, et on a vu que les complications métaboliques, c'est un paramètre important. J'imagine que c'est la population où cela risque d'être le plus difficile à gérer, c'est un point de vigilance, je pense. Ils ont prévu d'apporter des données supplémentaires, j'ai vu dans leurs études suivantes qu'ils sont moins restrictifs sur les critères d'exclusion, ils incluent les patients diabétiques afin de pouvoir apporter des informations sur la tolérance dans cette population.

Au total, pour moi, ce serait logique de proposer une évaluation qui soit assez proche de ce qu'ont obtenu les autres dans la même ligne de traitement en se disant que c'est une étude randomisée qui démontre un bénéfice. C'est la seule qui apporte des données post-CDK inhibiteur, c'est le point fort. Il y a un bénéfice sur la survie sans progression, mais le profil de tolérance est avec des effets indésirables significatifs.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je vais aller vite parce qu'Audrey a déjà beaucoup parlé de méthodologie. Je voulais revenir sur le fait qu'effectivement, il y a eu des amendements majeurs après la fin des inclusions qui ont modifié la population cible, comme elle vous l'a dit, le critère de jugement principal et la hiérarchie des critères secondaires.

Le fait qu'il n'y ait pas de stratification de la randomisation sur cette population, c'est un peu ennuyeux parce que ça peut introduire un biais de confusion, c'est-à-dire le fait que les deux groupes de traitement ne soient pas tout à fait échangeables. Quand on regarde les caractéristiques de la population altérée, effectivement, on a l'impression que le bras placebo fulvestrant a inclus des femmes un peu plus âgées qui étaient moins fréquemment en situation de post-ménopause, qui avaient aussi plus fréquemment deux lignes de traitement antérieures par rapport aux traitées.

La deuxième chose, c'est que c'est une population hétérogène, on l'a vu. Notamment, 30 % des femmes n'ont pas eu d'inhibiteur du CDK-4/6. Quand Audrey que c'est en post, ce n'est pas pour tout le monde. Ou, je me trompe, il faudra peut-être que Audrey revienne dessus, mais il me semble que tout le monde n'en a pas eu.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que l'effet en PFS est porté quasiment exclusivement, puisque 95 % des événements sont des progressions radiologiques. Vous voyez sur les courbes qu'à la fin, les courbes se rejoignent beaucoup. D'ailleurs, ce qui m'a conduit à demander à vérifier l'hypothèse de proportionnalité des risques. C'est-à-dire que

l'effet n'est pas constant dans le temps. Je dois avouer que sur la conclusion du laboratoire sur l'interprétation du test avec un p à 0,047, je suis en désaccord avec eux. Je considère que ce sont des éléments qui sont en faveur d'une diminution de l'effet du traitement sur la PFS au cours du temps.

J'ai vu qu'Audrey continue à beaucoup évoquer des médianes, vous savez que je préfère l'espérance de vie sans progression chez ces femmes qui ont été dans le bras expérimental. Or quand on essaie de quantifier, la différence sur deux ans, c'était d'environ trois mois de gain sans événement.

Enfin, je vais revenir sur le fait qu'il n'y a pas du tout d'effet en survie sur une fraction de l'information tout de même qui est de 82 %. On parle d'immaturité, je ne suis pas tout à fait d'accord parce qu'on a tout de même 82 % du nombre d'événements attendus qui ont déjà été observés. On vous a montré les courbes, elles sont, sur la population avec altération, très peu différentes, avec là encore un effet qui doit être inconstant dans le temps. On voit, même si le test n'est pas significatif, du fait d'une plus grande variabilité liée à des nombres d'événements plus faibles, mais avec une différence en espérance de vie cette fois sur pratiquement quatre ans de 1,7 mois.

On a parlé de la toxicité qui est tout de même augmentée, c'est une balance que je trouve un peu à avoir en tête, un gain de trois mois sur deux ans sans progression radiologique, sans effet sur la survie, avec une toxicité augmentée et une qualité de vie possiblement aussi altérée si on voit ce que nous a décrit Audrey avec une augmentation des diarrhées, etc.

Je crois que le reste a été dit précédemment.

M. Le Pr COCHAT, Président. - très bien. Merci à vous deux. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT. - Indépendamment des remarques de Sylvie, la question est pour Audrey. Tu souhaiterais qu'on aligne, par rapport aux autres traitements de deuxième ligne, et en particulier, si j'ai bien compris, tu opterais plutôt pour l'everolimus associé avec une hormonothérapie. Mais la tolérance de l'everolimus est-elle aussi mauvaise que celle de ce produit ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT. - C'est dur de répondre parfaitement, parce qu'entre autres, les critères qui permettent de juger les effets cliniques, les critères du CTCAE, ont changé au fur et à mesure du temps. Notamment, le grade de la glycémie n'est pas la même version qu'est utilisée dans les essais de l'everolimus.

Il faut avoir en tête que tout de même l'everolimus, j'ai été le vérifier dans la cohorte ESME entre 2008 et 2018, c'est un quart des femmes qui reçoivent effectivement ce traitement. C'est un traitement qui n'est pas apprécié de tous les oncologues, justement à cause du fait du profil de tolérance.

Pour moi, cela reste la deuxième ligne classique. On a les mêmes problèmes d'hyperglycémie, sous réserve que ce n'est sans doute pas exactement la même description. Il semble y avoir plus de diarrhées avec le capivasertib. Par contre, il y a moins de mucites qu'avec l'everolimus

et moins de pneumopathie interstitielle. Avec tout cela, c'est difficile de dire ce que je préférerais prescrire. Ce qui est vrai, c'est qu'il y a parfois, il y a des gens qui ont une contre-indication. Par exemple, les gens qui ont déjà de la pneumopathie interstitielle, il peut y en avoir sous inhibiteurs de CDK-4/6, c'est 2 ou 3 % des patients. Eux, on n'est pas très à l'aise de leur proposer de l'everolimus. Dans ce cas, on se pose plutôt la question de passer à la chimio. Il y a peut-être des critères comme cela qui aideront à trancher.

C'est vrai qu'à l'heure actuelle, les patients diabétiques, quand je vois le profil de tolérance, les complications à type d'acidocétose, je ne suis pas sûre que je retiendrais le capivasertib pour cette population, par exemple.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Et la rotation des traitements hormonaux ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- La monothérapie, c'est une notion, mais je ne sais pas si l'on regarde l'essai de l'elacestrant, qui est certes positif, c'est trois mois de survie sans progression versus deux mois. Cela veut dire que quand on revoit les gens au premier scanner, ils progressent globalement, 3,8 mois. Je ne fais pas tellement de monothérapie. Si les patients sont capables de recevoir une bithérapie, je préfère faire une bithérapie.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ma remarque, Audrey, c'était de dire si, en première ligne, ils ont eu une hormonothérapie donnée, en deuxième ligne, le fait de changer d'hormonothérapie, puisque tu nous disais que cela avait été essayé, rapporte-t-il un bénéfice ? De changer d'hormonothérapie en deuxième ligne ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Elle n'est pas toute seule. Ce qui veut dire que ceux qui ont eu en première ligne un inhibiteur de l'aromatase, en deuxième ligne, ils vont recevoir plutôt comme médicament d'hormonothérapie le fulvestrant. Inversement, s'ils ont eu du fulvestrant en première ligne, oui ça va changer, mais cela n'empêche pas qu'il y ait souvent un deuxième médicament associé, ou qu'on envisage éventuellement d'autres options, type la chimio.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci. Tu as répondu à ma question.

Un chef de projet pour la HAS.- Juste une question pour Audrey. Les 30 % de patients dans l'étude qui n'ont pas reçu l'inhibiteur de CDK-4/6, qui arrive en échec d'une simple hormonothérapie sont éligibles d'après le schéma de l'étude. Je me demandais dans le bras de comparaison au choix de l'investigateur, si on a admis pour ces patients, les 30 %, un inhibiteur de CDK-4/6 plus un inhibiteur de l'aromatase, notamment ou le fulvestrant, dans quelle mesure on aurait observé une différence plutôt en faveur de ce bras de comparaison que l'association qui est proposée ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- C'est bien la question que je me pose. C'est pour cela que je disais que j'aurais préféré que ce soit un bras de référence qui soit hormonothérapie au choix de l'investigateur avec, à chaque fois que c'est possible, une bithérapie, soit avec l'everolimus, soit effectivement avec les inhibiteurs de CDK-4/6. Parce qu'on peut dire aussi qu'il y a des essais qui sont positifs maintenant avec, par exemple,

l'abemaciclib après un premier inhibiteur de CDK-4/6, s'ils ne l'ont pas eu en première ligne, cela aurait dû être permis au moment de la deuxième ligne. Mais on n'a pas la réponse.

Un chef de projet pour la HAS.- Surtout que ces traitements, en deuxième ligne, avaient démontré un gain en survie globale.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Ils ont démontré un gain en survie globale dans une population qui ne les avait pas eus en première ligne, donc c'est un peu différent.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui absolument.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Dans le comparatif des traitements, j'ai mis les données sur l'abemaciclib en post-CDK-4 et il n'y avait pas de données de survie globale. C'est six mois, quand on reçoit l'abemaciclib après avoir déjà reçu un CDK-4/6 en première ligne, versus 5,3 mois.

Un chef de projet pour la HAS.- Non, les 30 % qui devraient recevoir l'inhibiteur de CDK-4/6 après un traitement par simple hormonothérapie. C'est de ceux-là dont je parlais en survie.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui. Je crois tout de même que c'était lié au fait qu'il y a différentes régions du monde et que le traitement n'était pas accessible partout.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a tous compris les réserves méthodologiques qui sont tout de même majeures. Considères-tu que ce traitement a sa place du fait d'une bonne gestion des effets indésirables ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Cela nous met dans une situation qui n'est pas très confortable, c'est-à-dire que d'un côté, c'est tout de même le seul dont on sait ce qu'il vaut après, les traitements utilisés aujourd'hui en première ligne. Il améliore au moins la survie sans progression. De toute façon, aucun de ces traitements n'a de bénéfice en survie globale aujourd'hui, en deuxième ligne. On est à peu près en termes d'efficacité sur le même niveau. C'est le seul où on a des données qui sont, après CDK-4/6, certes sur 70 % de la population, mais il y en a d'autres où on est à 0. Il y a cela d'un côté.

D'un autre côté, il y a le fait que c'est difficile de le positionner complètement par rapport aux autres traitements. C'est sûr que je vais envisager de faire du capivasertib plutôt chez les patients chez qui je vais proposer de l'everolimus, et cette comparaison, on ne l'a pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Tu ne vas le faire que sur la population avec altération ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Oui, parce que je ne verrai pas de raison. Pour le coup, le bénéfice est vraiment dans cette population. Ce qui a fait changer leurs critères de jugement en cours de route, j'ai été revoir pourquoi, c'est que dans leur premier essai, finalement, quand ils ont fait les premières analyses, ils ne trouvaient pas de lien avec les altérations de la voie PI3K. Il y a eu le même genre de données recherchées pour l'everolimus.

Ensuite, ils ont sorti une deuxième publication où les analyses des altérations n'ont pas été faites avec la même méthode. C'est-à-dire que dans la deuxième publication, c'est une recherche en NGS. Cette fois-ci, quand ils identifient, ils sont plus précis dans la recherche d'altération avec le NGS, et à ce moment-là, c'est associé à l'efficacité. Quand ils présentent les données, c'est exploratoire, mais ils présentent les données dans le sous-groupe qui est non altéré. Là, on a vraiment l'impression qu'il n'y a aucune différence.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le test d'interaction est significatif, mais ce qui m'inquiétait, c'est le fait que cela dépendait de la façon dont on détectait ces altérations. En France, tout le monde fait du NGS, par exemple ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- J'ai toujours un peu de mal à répondre, mais ce qu'ils avaient fait comme méthode initiale, c'est qu'ils cherchaient avec juste un petit panel. Les altérations de PETN étaient recherchées en immunohistochimie, et dans les recherches ultérieures, ils ont utilisé un test plus large, qui est *Foundation Medicine*, qu'on n'utilise pas partout, qui leur permettait de rechercher un nombre beaucoup plus important d'anomalies de cette voie.

Ceci dit, si la définition des anomalies est fournie, ce qui est le cas, ils mettent dans le papier tout ce qu'ils ont considéré comme une altération, celles qui vont être recherchées pour ces patients. Aujourd'hui, on recherche la mutation BRCA de façon quasiment systématique. Les recommandations, que ce soit de l'ESMO ou de *Advance Breast Cancer*, recommandent de chercher à minima BRCA, ESR1 ou PI3K.

M. Le Pr COCHAT, Président.- très bien, merci. Guillaume.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Je voulais rebondir sur ce que Sylvie vient de dire sur la recherche des altérations génétiques en pratique. On ne le fait plus depuis le retrait de l'alpelisib en France. Au départ, c'était vraiment ce qui était promu dans les recommandations européennes. C'est ce qu'on fait aussi en routine, on n'a pas cette démarche depuis qu'on a le retrait de l'alpelisib. Cela va changer les pratiques pour tous les centres français de rechercher l'altération PI3K, qui n'était plus trop recherchée depuis quelques années. Cela va changer la pratique aussi en France, si on est obligé de rechercher cette mutation. Dans mon centre, on ne le fait pas de façon systématique.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Quand ils rentrent BRCA, ils ne rentrent que BRCA ?

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Oui. Tu demandes spécifiquement BRCA. Au vu de la population qui en tire un bénéfice, je ne pense pas qu'il se soit fait en routine partout en France, l'altération de BRCA.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Non, je pense qu'il faudra que les panels de recherche de mutation soient définis un peu différemment pour mettre avec BRCA. Le même genre de question va se poser pour les mutations ESR1.

M. Le Dr MARIE, membre de la CT.- Oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'inquiétait, c'était le fait que non seulement ce n'est pas forcément disponible, mais qu'en plus, la méthode de mesure elle-même de recherche de ces mutations puisse conduire à des résultats assez différents.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- En général, dans ce cas, ce qui est validé pour la recherche, c'est ce qui a été associé dans l'essai. On va plutôt dire que la méthode qu'ils ont utilisée dans cet essai est suite à leurs travaux initiaux, les altérations qui sont prises en compte dans leur panel NGS, j'imagine. C'est ce qui me paraît très logique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Peut-être que vous avez déjà répondu à la question, mais dans les 70 % de ceux qui avaient été traités par CDK-4/6 en première ligne, ce qui est la pratique en France, quelle est la taille de l'effet chez les patients qui sont altérés ? Audrey, tu nous dis que tu vas traiter les altérés, donc tu vas traiter les patients en première ligne avec hormonothérapie plus CDK-4/6. Si après il y a la mutation, tu vas traiter avec ce médicament. A-t-on une petite idée ou une ébauche d'idée, Sylvie, dans un sous-groupe de ces patients, pour voir si la taille de l'effet est constante, modeste, mais toujours constante, dans deux ou trois mois ? Ou on n'a pas de réponse ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Dans les analyses en sous-groupe, on avait de mémoire, le même ordre de grandeur de HR.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- 0,62-0,65, c'est sur la population altérée ou totale ?

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Non, c'était ce que j'étais en train de me dire. C'est sur la population totale.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans le CSR, il y a le *forest plot* de la population altérée. Je crois que c'est à peu près pareil.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je vais le vérifier, mais dans mon souvenir, il n'y avait pas particulièrement de différence. Après, ils montent des analyses sur la survie globale pour dire que peut-être c'est mieux dans ce groupe.

Mais sur le fait qu'ils restreignent à cette population, pour le coup, cela ne me paraît pas très logique. Ils avaient prévu les deux, la population totale et la population altérée. On a déjà eu cette discussion sur quand il y a un groupe qui a le bénéfice et si on regarde dans la population totale où l'on met toujours le même groupe, on va retrouver le bénéfice. La question est tout de même l'autre moitié, la population en miroir, celle où l'on sait qu'elle est non altérée, elle, a-t-elle une chance de tirer un bénéfice ? Avec ce qu'ils présentent, la réponse est plutôt non, parce que chez ceux chez qui ils ont la preuve qu'il n'y a pas les altérations qu'ils ont définies de la voie, il n'y a vraiment aucune différence.

Après, il y a une question chez ceux chez qui ils n'ont pas réussi à faire le test, où le test était non contributif. Là, par contre, on se rapproche des résultats de la population totale, j'imagine, parce que dans cette population, il doit y avoir 40 % de gens qui ont l'altération.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On va s'en tenir là. Désolé pour Hugues et Géric, mais je vous propose qu'on passe au vote. Le bureau est un peu moins favorable que nous l'est, Audrey. On évoquait un SMR insuffisant. J'ai bien entendu tes arguments, Audrey, et la place que tu pourrais donner à ce produit. Les avis seront peut-être partagés dans le vote.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je peux juste demander pourquoi insuffisant ? Je me suis tout de même posé la question et je me suis dit que je ne voyais pas quels critères on avait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On avait mis comme arguments principaux : le faible effet thérapeutique démontré ; les problèmes méthodologiques dans leur globalité, comme tu l'as dit : changement de critères principal, population très hétérogène avec 30% de patients qui n'avaient pas reçu le CDK ni d'inhibiteur de CDK-4-6 ; la place dans la stratégie par rapport aux autres qui n'étaient pas clairement complètement définies ; et la tolérance qui, j'ai bien compris qu'elle était différente des autres produits et qu'on pouvait peut-être faire des adaptations, c'est recevable, mais on a tout de même considéré que la tolérance n'était pas bonne. C'est pour tous ces arguments que l'on avait évoqués insuffisants.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le comparateur non-optimal aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, le comparateur non-optimal aussi.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- À mon sens, c'est ça le principal point faible, c'est le comparateur non-optimal. Mais tous les essais ont été faits avec ce comparateur. Par contre, sur la faible efficacité, il faut tout de même se redire que l'elacestrant a été évalué il n'y a pas longtemps, avec une évaluation plus favorable et un bénéfice plus faible, par contre avec une meilleure tolérance. Mais doubler la survie sans progression, pour moi, ce n'est tout de même pas un effet faible. Passer de trois mois à sept mois, c'est correct. Il n'y a pas de bénéfices en survie globale, ce n'est pas incroyable, mais je ne dirais pas que c'est faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour rappel, l'elacestrant avait été évalué et obtenu un SMR modéré, ASMR V.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. La cheffe de projet peut-elle nous redire quelle serait la population signée ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, spécifiquement, ce serait la population qui présente une ou plusieurs...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, j'ai bien entendu, mais le nombre.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Mille.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Stéphanie, on peut passer au vote.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous votez sur l'ISP, le SMR et l'ASMR.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il faudrait définir le comparateur également, si jamais.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Versus fulvestrant ou dans la stratégie thérapeutique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour les autres, c'était dans la stratégie ?

Un chef de projet pour la HAS.- C'était le comparateur.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était le fulvestrant aussi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Quand on avait vu ORSERDU, l'elacestrant, c'était une hormonothérapie seule et ce n'était pas le fulvestrant, je crois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était quoi ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était au choix de l'investigateur, il me semble.

Un chef de projet pour la HAS.- On l'avait mis versus l'hormonothérapie seule parce que je crois qu'il y avait plusieurs schémas. Mais c'était de la monothérapie à chaque fois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais là, on ne peut mettre que fulvestrant ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui là, on ne peut mettre que fulvestrant, je pense.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Versus fulvestrant alors.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Concernant l'ISP, il y avait 12 voix contre. Pour le SMR, on a 8 voix pour faible, 7 voix pour insuffisant, 4 voix pour modéré. Pour l'ASMR, 12 voix pour l'ASMR V, mais il faut compter les insuffisants dedans également.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut revoter entre insuffisant et faible. Pas d'autres choix, on ne vote que le SMR, insuffisant ou faible. Pas d'autres votes possibles.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants. Il y a 12 voix pour faible et 7 voix pour insuffisant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas d'ISP, faible, V. Merci. On peut l'adopter sur table, tout à fait. Sauf s'il y a avis contraire. Merci.